

紫外線療法

高森 建二*、松葉 祥一*

*順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科

要 旨

アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法のEBMによる評価を、過去報告された文献をMedlineにて検索することにより検討した。その結果、1) PUVA療法は重症アトピー性皮膚炎に対してUVB療法より優れた効果を発揮すること、2) UVB療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効であること、3) Narrow-band UVB療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効であること、4) 高照射量UVA1療法は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示すこと、5) 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存すること、が示されている。しかし、EBMの観点から見るとその報告は十分とは言えず、今後の検討が必要である。

I. はじめに

紫外線療法は慢性炎症性疾患やリンパ球増殖性疾患の治療に用いられ、有効であることが知られている。アトピー性皮膚炎に対しても、角質水分保持能の改善、表皮バリアー機能の回復、また皮膚部におけるランゲルハンス細胞やマスト細胞、リンパ球などの抑制、調節などの作用により有効であるとされ、ステロイド外用薬を含む第1選択治療が無効な症例、ないしはこれらの治療に抵抗を示す症例に対する第2選択治療として認知されている。一方、副作用として、急性皮膚炎症反応、発癌性、白内障、成長障害などがあり、習熟した専門医による適用の判断、施行が必要である。近年、従来からのPUVA療法に加えて、UVA1療法、Narrow-band UVB療法なども注目されている。ここでは、これらの治療法の有用性、副作用についてEBMの観点から、文献的に考察する。

II. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）に対する紫外線療法の有用性と副作用についてEBMの観点から評価する。

III. 研究方法

Medline(PubMed)にて検索式を(atopic dermatitis OR eczema) AND (phototherapy OR ultraviolet therapy OR PUVA OR UV)とし、clinical trial、humanのlimitsをかけて過去の文献を洗い出した。その中より有用と思われる文献について考察した。上記の方法では検出されなかった論文でも重要と思われるものについては採用した。

IV. 研究結果

上記検索式によるMedline検索にて50編の論文が検出された。これらの中から有用な文献について報告する。

紫外線療法はステロイド外用薬を含む第1選択治療が無効な症例ないしはこれらの治療に対して抵抗を示す症例に用いられ、その有用性が認められている。しかし、その報告のほとんどが対照群さえないオープン試験であり、ランダム化比較試験(randomized controlled trial, RCT)が行われていないためにEBMの対象とはなりにくい。ここでは、PUVA療法、UVA1療法、Narrow-band UVB療法など紫外線療法全般についてその方法と結果についてまとめる。

1. 有益性

1) PUVA 療法

PUVA療法単独ではオープン試験のみでランダム化比較試験は行われておらずEBMによる有効性評価に耐えうる報告は今日まで認められない。Morisonら¹⁾は体表面の50%以上が侵されている重

症アトピー性皮膚炎患者に、内服PUVA療法と紫外線B (UVB) 療法、無治療のbilateral comparison studyを行った。その結果、PUVA療法はUVB照射より優れていることを示した。Jeklerら²⁾は、UVB療法は体表面積の平均13%が侵されている中等症のアトピー性皮膚炎患者には有効であるが、広範囲に侵されている重症のアトピー性皮膚炎患者には有効でないこと、PUVA療法は重症の患者にも有効であることをpaired comparison studyにて示した。Yosiikeら³⁾は従来の治療法に反応しない重症アトピー性皮膚炎患者を入院 (48人) と外来 (66人) に分け、外用PUVA療法の有効性を検討し、連日外用PUVA療法はステロイドの外用を併用しなくても81%で著効が得られ、平均6.4カ月の寛解期間が認められたと報告している。アトピー性皮膚炎に対してPUVA療法が有効であることから、彼らはPUVA療法のガイドラインを作成し、絶対的適応として他の治療に十分に反応しない患者、他の治療により副作用の発現している患者、相対的適応として重症であること、年齢が13歳以上、他の治療を受けたくない患者としている。英国光皮膚科学グループ⁴⁾のPUVA療法ガイドラインによる効果的な方法は、初期のUVA照射量を最小光毒照射量 (MPD) の70%とし、週2回、20%ずつ増加してゆく。MPDが測定されない場合には始めに1J/cm²、続いて週に2回0.5-2.0J/cm²ずつ増加してゆく。皮疹消退後はUVA照射量、回数を徐々に漸減していく。Der-Petrossianら⁵⁾は慢性重症のアトピー性皮膚炎患者12人に対しbath-PUVA療法とNarrow-band UVB療法のrandomized investigator-blinded half-side comparison studyを行い、6週間、週3回照射により、SCORAD scoreがbath-PUVA療法で65.7%の、Narrow-band UVB療法で64.1%の改善が得られ、両者とも等しく有効であったとしている (p=0.48)。

2) UVB療法

Narrow-band UVB療法はオープン試験の結果ではアトピー性皮膚炎を改善する可能性がある。Raynolds NJら⁶⁾は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対してNarrow-band UVB (26人)、UVA (24人)、visible light (23人) の照射効果を比較するためにrandomized control trialを行った。その結果、Narrow-band UVB療法はUVA療法より効果があり、中等度から重症のアトピー性皮膚炎の有効な治療法

であると結論している。

3) UVA1療法

UVAは長波長側のUVA1 (340-400nm) と短波長側のUVA2(320-340nm)に分けられる。Krutmannら⁷⁾は高照射量 UVA1とステロイド外用、UVA/UVB混合照射の効果をmulticenter trialにて比較検討し、high-dose UVA1は急性増悪した皮疹に対してステロイド外用薬と同等の効果を示し、UVA/UVB療法よりも有意 (p<0.0001) に効果があることを示した。Dittmarら⁸⁾はUVA1療法の照射量の検討をrandomized、controlled、prospective pilot studyで行った。その結果、増悪したアトピー性皮膚炎には高照射量 (max. single dose of 130J/cm²、max. cumulative dose 1840J/cm²) と中等度照射量 (max single dose of 65J/cm²、max. cumulative dose 975J/cm²) が有効であること、低照射量 (max. single dose of 20J/cm²、max. cumulative dose 300J/cm²) では効果がないことを報告した。Tzaneva ら⁹⁾は重症アトピー性皮膚炎患者のUVA1療法の有効な照射量 (high-dose, medium-dose) をinvestigator-blinded、bilateral comparison studyにて検討した。その結果、中等度照射量UVA1療法は高照射量UVA1療法と同等に有効であることが示された。

2. 有害性

紫外線療法、中でもPUVA療法の副作用は急性 (光毒性急性皮膚症、色素沈着) と慢性 (慢性光線性皮膚変性、白内障、発癌) に大別される。しかし、重要な副作用は発癌の問題である。

MedlineにてKey wordをultravioletとrisk of skin cancerの組み合わせで検索すると242件、PUVAとrisk of skin cancerでは112件、ultraviolet、cancer、atopic dermatitisでは23件、PUVA、cancer、atopic dermatitisでは17件が抽出された。これらの中から有用な文献を拾い出して報告する。PUVA療法は皮膚癌、特に有棘細胞癌、メラノーマのリスクとなる。アトピー性皮膚炎患者のPUVA療法においても有棘細胞癌の多発例の発生を見ている¹⁰⁾。有棘細胞癌の発癌リスクが照射回数と用量に依存することから、British Photodermatology Group⁴⁾はPUVA療法は回数200回以下、総照射量は一生に1000J/cm²以下とすべきであるとしている。Sternら¹¹⁾はPUVAと有棘細胞癌のリスクのmeta-analysisにおいて、200回あるい

は2000J/cm²以上の照射群での発癌率は100回あるいは1000J/cm²以下の照射群の14倍高いことを報告している。Lindelofら¹²⁾はPUVAと発癌の関係についての大規模な疫学的研究を行い、200回以上PUVA照射を受けた患者は一般の有棘細胞癌の頻度の実に30倍以上を示すことを明らかにしている。Sternら¹³⁾はまた、300回以上のPUVA照射を受けた患者の25%は15年間に有棘細胞癌が発生していること、メラノーマも用量依存的に発生することを報告している。SternのCohort study¹⁴⁾によると、PUVA高照射量群の方がメラノーマ発癌リスクが高いこと、時間の経過と共に発癌リスクが高くなることが示されている。しかし、スエーデンの4,799名を用いたCohort study¹⁵⁾ではメラノーマの増加は認められていないが、アメリカの1380人の場合には総照射量が多いほどメラノーマの発癌リスクが高くなることが示されている。しかし、Hannksela-Svahnら¹⁶⁾の乾せん患者158人のcohort studyではbathPUVAと皮膚癌発生との間にはなんら相関がないと結論している。Narrow-band UVB療法は重症アトピー性皮膚炎に有効であるが、悪性腫瘍の発生についての報告は現在見あたらない。

V. 考 察

アトピー性皮膚炎の治療については、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドライン¹⁷⁾によると、ステロイド外用を基本とし、補助療法として抗ヒスタミン剤の内服を行うとされている。しかし、ADの中にはこれらの治療法に抵抗を示したり、ステロイドの長期外用や誤った使用法により副作用の発現例もまれではない。紫外線療法、特にPUVA療法はこれら患者に用いられ効果を発揮することから、第2選択療法（セカンドライン）として認められている。Rook/Wilkinson/EblingのTextbook of Dermatology¹⁸⁾においてもその有用性からセカンドラインの治療法として紫外線療法が挙げられている。しかし、PUVA療法の有効性報告のほとんどが比較群、コントロール群さえないオープン試験であるためランダム化比較試験（RCT）の基準を満たしていないため、EBMによる有効性の評価の対象にならないのが現状である。また、紫外線療法と発癌との関係についても同様である。今後、紫外線療法と発癌の関係に

についても、人種差、スキントイプ、性差、部位差、照射回数、総照射量などについて大規模なRCTを行い、PUVA療法のガイドラインを作成する必要がある。一方、新しい紫外線療法であるUVA1療法などではRCTが行われ、EBMの評価に耐えられる報告が出始めている。

紫外線療法には発癌の問題があり、その適応にあたっては慎重に対処することが必要であろう。

VI. 結 論

1. PUVA療法は重症アトピー性皮膚炎に対してはUVB療法より優れた効果を発揮する。
2. UVB療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効である。
3. Narrow-band UVB療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効である。
4. 高照射量UVA1は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示す。
5. 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存する。

紫外線療法には発癌性があり、慎重に適応を選んで施行すべきである。

VII. 参考文献

- 1) Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral photochemotherapy of atopic eczema. Br J Dermatol, 98, 25-30, 1978.
- 2) Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A(UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB. two paired comparison studies. Photodermatol Photomed, 8, 151-156, 1991.
- 3) Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. J Dermatol Sci, 5, 50-53, 1992
- 4) British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. 130, 246-255, 1994.
- 5) Der-Petrosian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. Br J Dermatol, 142, 39-43, 2000.
- 6) Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. Lancet, 357(9273), 2012-2016, 2001.
- 7) Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a

- multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 38, 589-593, 1998.
- 8) Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt,* 52, 423-427, 2001.
 - 9) Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 45, 503-507, 2001.
 - 10) Kirby B, Chalmers RJG. Multiple squamous cell carcinomas following photochemotherapy for atopic eczema. *Clin Expl Dermatol,* 24, 336, 1999
 - 11) Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arc Dermatol.* 134, 1582-1585, 1998.
 - 12) Lindelof R, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson A, Torngren M, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet.* 338, 91-93, 1991.
 - 13) Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatment for severe psoriasis. *Cancer,* 73, 2759-2764, 1994.
 - 14) Stern RS, the PUVA Follow-up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 44, 755-761, 2001.
 - 15) Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol,* 141, 108-112, 1999.
 - 16) Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol,* 40, 694-696, 1999.
 - 17) 日本皮膚科学会, アトピー性皮膚炎治療ガイドライン作成委員会, 川島 眞, 瀧川雅浩, 中川秀己, 古江増隆, 飯島正文, 飯塚 一, 伊藤雅章, 塩原哲夫, 竹原和彦, 玉置邦彦, 宮地良樹, 橋本公二, 吉川邦彦.
日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」日皮会誌、110、1099-1104、2000.
 - 18) Holden CA et al. Atopic dermatitis: in Rook / Wilkinson / Ebling, *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Blackwell Science, Oxford, 681-708, 1998.